

(5)

Int. Cl.:

C 07 d, 51/70

C 07 d, 93/42

C 07 d, 87/54

C 07 d, 41/08

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



DEUTSCHES PATENTAMT

(52)

Deutsche Kl.:

12 p, 6

12 p, 3

12 p, 4/01

12 p, 2

(10)

Offenlegungsschrift 2316438

(11)

Aktenzeichen: P 23 16 438.7

(21)

Anmeldetag: 2. April 1973

(22)

Offenlegungstag: 11. Oktober 1973

(43)

Ausstellungsriorität: —

(30)

Unionspriorität

(32)

Datum: 4. April 1972

4. April 1972

(33)

Land: Schweiz

(31)

Aktenzeichen: 4898-72

4901-72

(54)

Bezeichnung: Neues Verfahren zur Herstellung von organischen Verbindungen

(61)

Zusatz zu: —

(62)

Ausscheidung aus: —

(71)

Anmelder: Wander AG, Bern

Vertreter gem. § 16 PatG

Wirth, P., Dipl.-Ing.; Dannenberg, G.E.M., Dipl.-Ing.;
Schmied-Kowarzik, V., Dr.; Weinhold, P., Dr.; Gudel, D., Dr.;
Pat.-Anwälte, 6000 Frankfurt

(72)

Als Erfinder benannt: Schneider, Josef, Minusio (Schweiz)

Patentanwälte
Dipl.-Ing. P. Wirth
Dr. V. Schmid-Kowarzik
Dipl.-Ing. G. Dannerberg
Dr. F. K. J. M. H. D. Gedel
6 Frankfurt/M., Carl-Bosch-Str. 39

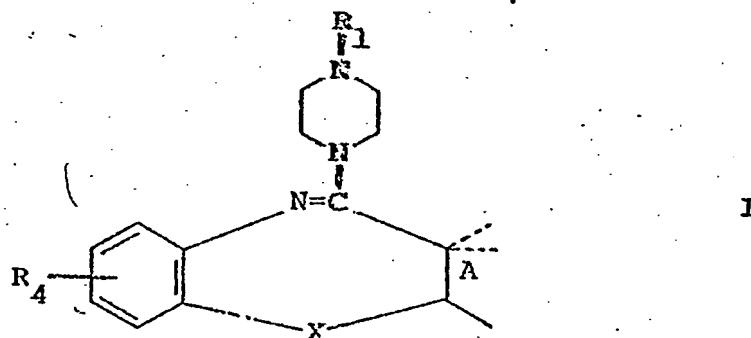
2316438

WANDER AG
Bern

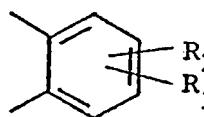
Case 500-5273

Neues Verfahren zur Herstellung von organischen
Verbindungen

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,



worin R_1 Wasserstoff, Alkoxyalkyl mit zusammen höchstens 6 Kohlenstoffatomen, Alkyl oder Hydroxyalkyl mit jeweils höchstens 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei die Hydroxyalkylgruppe gegebenenfalls zusätzlich noch acyliert sein kann, R_4 für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy oder Alkylthio, worin die Alkylgruppen jeweils 1-4 Kohlenstoffatome besitzen, für Halogen oder für Trifluormethyl steht und A die Strukturen



Z1

oder



Z2

bedeutet, wobei 309841/1201

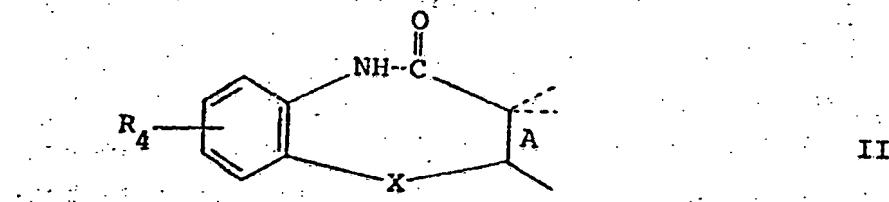
2316438

a) falls A für Z1 steht, X eine $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NH}-$ oder $-\text{N}-\text{Alkyl}-$ Gruppe bedeutet, wobei Alkyl 1-3 Kohlenstoffatome besitzt, R₂ für Wasserstoff, Alkyl, Dialkylamino-sulfonyl, Alkylsulfonyl, wobei die Alkylgruppen jeweils 1-4 Kohlenstoffatome besitzen, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogen, Nitro, Trifluormethylsulfonyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Acetyl, Cyano oder Trifluormethyl und R₃ für Wasserstoff, Halogen oder Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen stehen, bzw.

b) falls A Z2 bedeutet, X für eine $-\text{CH}_2-$ oder eine $-\text{S}-$ Gruppe steht.

In den Substituenten R₂, R₃ und R₄ bedeutet Halogen vorzugsweise Chlor oder Brom, insbesondere Chlor. Falls die Hydroxyalkylgruppe des Substituenten R₁ acyliert ist, so besitzt die Acylgruppe vorzugsweise höchstens 18 Kohlenstoffatome, insbesondere höchstens 10 Kohlenstoffatome. Die Acylgruppe ist vorzugsweise aliphatisch und kann gesättigt oder ungesättigt sein.

Erfindungsgemäß gelangt man zu Verbindungen der Formel I, indem man Verbindungen der Formel II,



309841/1201

2316438

worin X, A und R₄ obige Bedeutung besitzen, mit einem Metall-amin-komplex, bestehend aus einem Metall der Gruppe IVb des periodischen Systems oder Vanadium und einer Verbindung der Formel III,



worin R₁ obige Bedeutung besitzt, umsetzt

und erhaltene Verbindungen der Formel I, worin R₁ für eine acylierte Hydroxyalkylgruppe steht, gegebenenfalls verseift bzw. erhaltene Verbindungen der Formel I, worin R₁ für eine Hydroxyalkylgruppe steht, gegebenenfalls verestert.

Eine vorzugsweise Ausführungsform des erfundungsgemässen Verfahrens besteht darin, dass man Verbindungen der Formel II mit dem Metall-amin-komplex in Gegenwart eines säurebindenden Mittels umsetzt. Als säurebindendes Mittel kann ein tertiäres Amin, wie beispielsweise Triäthylamin, Pyridin, Dimethylanilin oder auch ein Ueberschuss einer Verbindung der Formel III verwendet werden. Der Anteil der säurebindenden Aminoverbindung bezogen auf (1 Mol) Metall-amin-komplex soll mindestens 1 Mol (äquiv. Menge), vorzugsweise jedoch 2 Mol (doppelt äquiv. Menge), betragen.

Die Umsetzung wird zweckmässigerweise in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem aromatischen Lösungsmittel, wie Toluol, einem halogenierten aromatischen Lösungsmittel, wie Chlorbenzol, einem halogenierten aliphatischen Lösungsmittel, wie Dichloräthan, oder einem Aether, wie Anisol, durchgeführt. Die Reaktionstemperatur soll hierbei zwischen Raumtemperatur und 150° C, vorzugsweise zwischen 50 und 120° C betragen.

309841/1201

2316438

Den für die erfindungsgemäße Umsetzung verwendeten Metall-amin-komplex erhält man durch Umsetzung eines Halogenids, vorzugsweise des Tetrachlorids oder Tetra-bromids eines Metalles der Gruppe IVb des periodischen Systems oder Vanadiums mit einer Verbindung der Formel III, zweckmässigerweise in einem Molverhältnis von 1:4. Die Umsetzung erfolgt zweckmässigerweise in dem später für die Hauptreaktion verwendeten Lösungsmittel. Hierbei wird das Metallhalogenid in Form seines löslichen (mono-oder Di-) Aetherates eingesetzt, vorzugsweise des Anisol-Diätherates.

Von den in der Gruppe IVb des periodischen Systems zusammengefassten Metallen Titan, Zirkonium und Hafnium verwendet man vorzugsweise Titan und Zirkonium und insbesondere Titan für die Durchführung der vorliegenden Erfindung.

Nach beendeter Umsetzung werden die im Reaktionsgemisch befindlichen, weitgehend unlöslichen Metallverbindungen durch Zusatz eines Alkohols, beispielsweise Isopropanol, in eine lösliche Form übergeführt und danach durch Zusatz von wässrigem Ammoniak ausgefällt. Aus dem so von Metallverbindungen befreiten Reaktionsgemisch werden die erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen der Formel I auf an sich bekannte Weise nach Einengung des Reaktionsgemisches durch Auskristallisation isoliert und danach auf an sich bekannte Weise, beispielsweise durch Umkristallisation aus Isopropanol, gereinigt.

309841/1201

2316438

Bei der Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R₁ für eine Hydroxyalkylgruppe steht, kann das Reaktionsprodukt gallertartig ausfallen, da die Hydroxyalkylgruppe ebenfalls mit dem Metallhalogenid unter Esterbildung reagiert. Um das Auftreten einer zu starken Gallerie, die den Reaktionsablauf stören könnte, zu verhindern, ist es zweckmässig, in Anwesenheit grösserer Mengen von Lösungsmittel, beispielsweise Chlorbenzol oder Anisol, unter Zusatz eines Ueberschusses (10-20 facher molarer Ueberschuss) von tert. Amin, beispielsweise Triäthylamin, zu arbeiten.

Zu Verbindungen der Formel I, worin R₁ für eine Hydroxyalkylgruppe steht, kann man jedoch ebenfalls gelangen, indem man Verbindungen der Formel I, worin R₁ für eine acylierte Hydroxyalkylgruppe steht, alkalisch, beispielsweise mit Hilfe einer verdünnten Natriumhydroxydlösung, verseift.

Die Veresterung von Verbindungen der Formel I, worin R₁ für eine Hydroxyalkylgruppe steht, kann auf an sich bekannte Weise, beispielsweise mit Hilfe eines reaktionsfähigen Säurederivates, z.B. eines Halogenids einer entsprechenden Säure, in einem Lösungsmittel, wie Chloroform, zweckmässigerweise in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, wie Triäthylamin, bei Raumtemperatur erfolgen.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen der Formel I können in ihre Säureadditionssalze übergeführt werden und umgekehrt. Geeignete Salze sind die Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Fumarate, Maleinate, p-Toluolsulfonate, usw.

309841/1201

Die im obigen Verfahren als Ausgangsverbindungen verwen-
deten Verbindungen der Formel II sind zum grössten Teil
bekannt, bzw. können aus bekannten Ausgangsverbindungen
auf an sich bekannte Weise hergestellt werden. Die Her-
stellung der noch nicht bekannten Verbindungen der For-
mel II wird in den Beispielen beschrieben, bzw. kann
unter Hinzuziehung dieser Beispiele erfolgen. Die Verbin-
dungen der Formel III sind im allgemeinen auch bereits
bekannt oder können aus bekannten Ausgangsverbindungen
auf an sich bekannte Weise hergestellt werden. Zu Ver-
bindungen der Formel III, worin R₁ für eine acylierte
Hydroxyalkylgruppe steht, kann man beispielsweise ge-
langen, indem man N-Benzylpiperazin mit einem Halogen-
alkohol umsetzt, die Hydroxygruppe mit Hilfe eines
reaktiven Säurederivates, beispielsweise des Halogenids,
insbesondere Chlorids einer entsprechenden Säure ver-
estert und danach die Benzylgruppe hydrogenolytisch ent-
fernt.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen der For-
mel I sind zum grössten Teil bereits bekannt und können
in der für diese Verbindungen bekannten Weise therapeu-
tisch verwendet werden. Beispielsweise ist die Verbindung
2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-~~—~~dibenz[b,f][1,4]
thiazepin, unter dem Namen Clothiapin (Entumin), als äus-
serst wirksames Antipsychotikum bekannt. Die bisher nicht
bekannten Verbindungen der Formel I, insbesondere die
10H-Thieno[3,2-c][1]benzazepine können als Antipsychotika,
Sedativa, Schlafmittel und Muskelrelaxans verwendet
werden.

2316438

In der allgemeinen Formel I steht, soferne A Z1 bedeutet,
der Substituent R₂ vorzugsweise in Stellung 2 oder 3,
der Substituent R₃ vorzugsweise in Stellung 4 und, soferne
A Z1 und Z2 bedeutet, der Substituent R₄ vorzugsweise
in Stellung 7 oder 8.

In den nachfolgenden Beispielen sind die Temperaturen in
Grad-Celsius angegeben, Raumtemperatur bedeutet eine Tem-
peratur zwischen 20 und 30° C, falls nicht anders ange-
ben.

309841/1201

2316438

Beispiel 1: 8-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin

In einen mit Tropftrichter, Rückflusskühler und Thermometer versehenen 2,5 Liter Sulfierkolben werden 840 ml Toluol, 90 ml Anisol und 79,2 g Titanpentachlorid bei Raumtemperatur eingetragen, wobei sich eine dunkelbraune klare Lösung bildet. Hierzu fügt man unter Aussenkühlung durch Wasser eine Mischung von 167 g N-Methylpiperazin und 100 ml Toluol zu, wobei die Temperatur auf 50-55° steigt und der Aminkomplex in feinverteilter Form eine beige bis dunkelbraun gefärbte Suspension bildet. Danach werden 102 g 8-Chlor-10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin und 83 g N-Methylpiperazin zugesetzt und das Reaktionsgemisch während 3 Stunden unter Röhren zum Sieden (110-112°) erhitzt. Danach kühlt man auf 60-70° ab, fügt 125 ml Isopropanol zu, wobei während der Reaktion gebildete unlösliche Titanverbindungen wieder in Lösung gehen. Nach Zusatz von 8 g Kieselgur und anschliessend 115 ml konz. Ammoniak (ca. 27 %) wird unter Röhren auf ca. 30° abgekühlt und der gebildete Niederschlag abfiltriert. Der Filterrückstand wird mit 2-3 Portionen von je 330 ml Toluol gewaschen. Anschliessend wird das Filtrat gegen Wasser verteilt und die organische Phase mit verdünnter, ca. 10 %iger Salzsäure extrahiert. Die Base wird durch Eintropfen des salzauren Extraktes in einen Ueberschuss von verdünntem Ammoniak ausgefällt. Danach wird in Aether aufgenommen, die Aetherlösung mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Aethers und Umkristallisation aus Isopropanol erhält man das 8-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin vom Smp. 184-185° C in einer Ausbeute von 90 % d.Th. bezogen auf eingesetztes Lactam. 309841/1201

2316438

Beispiel 2: 6-(4-tert.Butyl-1-piperazinyl)-morphantridin

In einen mit Tropftrichter, Rückflusskühler und Thermometer versehenen 2,5 Liter Sulfierkolben werden 840 ml Toluol, 90 ml Anisol und 93,5 g Zirkoniumtetrachlorid bei Raumtemperatur eingetragen, wobei sich eine dunkelbraune klare Lösung bildet. Hierzu fügt man unter Aussenkühlung durch Wasser eine Mischung von 248 g N-tert.Butylpiperazin und 100 ml Toluol zu, wobei die Temperatur auf 50-55° steigt und der Aminkomplex in feinverteilter Form eine dunkelbraun gefärbte Suspension bildet. Danach werden 87 g Morphantridin-6-on und 123,5 g N-tert. Butylpiperazin zugesetzt und das Reaktionsgemisch während 3 Stunden unter Röhren zum Sieden (110-112°) erhitzt. Danach kühlt man auf 60-70° ab, fügt 125 ml Isopropanol zu, wobei während der Reaktion gebildete unlösliche Zirkoniumverbindungen wieder in Lösung gehen. Nach Zusatz von 8 g Kieselgur und anschliessend 115 ml konz. Ammoniak (ca. 27 %) wird unter Röhren auf ca. 50° abgekühlt und der gebildete Niederschlag abfiltriert. Der Filterrückstand wird mit 2-3 Portionen von je 330 ml Toluol gewaschen. Anschliessend wird das Filtrat gegen Wasser verteilt und die organische Phase mit verdünnter, ca. 10 %iger Salzsäure extrahiert. Die Base wird durch Eintröpfen des salzauren Extraktes in einen Ueberschuss von verdünntem Ammoniak ausgefällt. Danach wird in Aether aufgenommen, die Aetherlösung mit Wasser gewaschen und

309841/1201

2316438

über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Aethers wird der Rückstand in Aceton gelöst und die Lösung mit 38 g Maleinsäure versetzt. Danach wird eingeeengt, Essigester und etwas Aether zugesetzt und der gebildete Niederschlag abfiltriert. Nach Umkristallisation aus Aceton/Essigester/Aether schmilzt das erhaltenen 6-(4-tert.Butyl-1-piperazinyl)-morphantridin-maleinat bei 138-141°.

Das im obigen Verfahren als Ausgangsverbindung verwendete 1-tert.Butyl-piperazin kann, wie nachfolgend beschrieben, hergestellt werden:

1) 1-Benzyl-4-tert.butyl-piperazin

Eine Lösung von Bis-(2-Chloräthyl)-tert.butylamin in 500 ml Aethanol und eine Lösung von 1095 g Benzylamin in 750 ml Aethanol werden gleichzeitig zu 1000 ml siedendem Aethanol zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wird das Reaktionsgemisch noch während 1 Stunde auf Siedetemperatur erhitzt. Danach wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in verdünnter Chlorwasserstoffsäure gelöst. Die saure Lösung wird mit Aether gewaschen und danach mit konzentrierter wässriger Natriumhydroxid-Lösung alkalisch gestellt. Die hierbei freigesetzte Base wird mit Aether ausgeschüttelt und der Aetherrückstand destilliert. Das 1-Benzyl-4-tert.butylpiperazin siedet bei 160-162°/12 mm Hg.

309841/1201

2) 1-tert.Butyl-piperazin

348,5 g 1-Benzyl-4-tert.butylpiperazin werden in 1200 ml 99 %igem Aethanol gelöst und die erhaltene Lösung mit 10 g eines 5 %igen Palladium-Kohle-Katalysators versetzt. Danach wird die Lösung in einem Hydrierapparat in Wasserstoffatmosphäre (1 Atm) und bei Raumtemperatur bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme geschüttelt. Anschließend wird abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. Das 1-tert.Butyl-piperazin wird hierbei in Form eines farblosen Oels erhalten, das bei 66-70°/12 mm Hg siedet und beim Stehen auskristallisiert. Die Kristalle schmelzen bei 35-40°.

Unter Verwendung der in den obigen Beispielen 1 und 2 beschriebenen Verfahren sowie entsprechender Ausgangsverbindungen gelangt man in analoger Weise zu folgenden Verbindungen:

5-Methyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,e][1,4] diazepin vom Smp. 122-124° C (aus Aether/Petroläther)

2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4] thiazepin vom Smp. 116-120° C (aus Aether/Petroläther)

6-(4-Methyl-1-piperazinyl)-morphantridin vom Smp. 138-139° C (aus Aceton/Petroläther)

2-Methyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4] thiazepin vom Smp. 99-107° C (aus Petroläther)

2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4] oxazepin vom Smp. 104-110° C (aus Petroläther)

2-Brom-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4] thiazepin vom Smp. 138-139° C (aus Aceton-Petroläther)

2316438

2-Nitro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin vom Smp. 192-193° C (aus Chloroform/Aceton/Petroläther)

2-Dimethylaminosulfonyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]thiazepin vom Smp. 192-193° C (aus Aceton/Petroläther)

2-Dimethylaminosulfonyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin vom Smp. 149-150° C (aus Aether/Petroläther)

2-Methylsulfonyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin vom Smp. 178-179° C (aus Aceton/Aether/Petroläther).

2-Trifluormethoxy-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin-dihydrochlorid-monohydrat vom Smp. 200-210° C (aus Alkohol/Aether)

7-Chlor-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-thieno[2,3-b][1,5]-benzothiazepin vom Smp. 162-164° C (aus Essigsäure-äthylester)

2-Trifluormethylsulfonyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]thiazepin vom Smp. 168-170° (aus Aether/Petroläther)

309841 / 1201

2-Acetyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin vom Smp. 116-118° C (aus Aceton/Petroläther)

2-Trifluormethyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin, dessen Fumarat bei 214-216° (aus Aceton/Petroläther) schmilzt

2-Trifluormethylsulfonyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin vom Smp. 120-122° (aus Aether/Petroläther)

2-Methylsulfonyl-11-(4-äthyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin vom Smp. 190-191° (aus Aceton/Petroläther)

4-(4-Methyl-1-piperazinyl)-thieno[2,3-b][1,5]benzothiazepin vom Smp. 112-114° (aus absolutem Aethanol)

4-(4-Methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[3,2-c][1]benzazepin vom Smp. 145-147° (aus Aether/Petroläther)

8-Chlor-4-(1-piperazinyl)-10H-thieno[3,2-c][1]benzazepin vom Smp. 80-100° (aus Aceton/Wasser in Gegenwart von Kohle)

8-Chlor-4-(4-(2-acetoxyäthyl)-1-piperazinyl)-10H-thieno[3,2-c][1]benzazepin vom Smp. 185-189° (aus Aether/Petroläther)

8-Chlor-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[3,2-c][1]benzazepin vom Smp. 193-195° (aus Aceton/Petroläther)

2-Methylthio-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin vom Smp. 198-201° (Maleinat)

4-(4-tert.Butyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[3,2-c][1]benzazepin vom Smp. 147-176° (Maleinat)

7-Methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[3,2-c][1]benzazepin vom Smp. 180-181° (aus Aceton/Petroläther)

7-Chlor-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[3,2-c][1]benzazepin vom Smp. 184-185° (aus Aceton)

7-Chlor-4-(4-β-hydroxyäthyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[3,2-c][1]benzazepin vom Smp. 192-194° (aus Aethylacetat)

8-Chlor-4-(4-β-hydroxyäthyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[3,2-c][1]benzazepin vom Smp. 202-203° (aus Aethylacetat)

2-Trifluormethylsulfonyl-11-[4-(β-pentanoyloxyäthyl)-1-piperazinyl]-dibenz[b,f][1,4]oxazepin, dessen Oxalat bei 213-216° schmilzt

2-Trifluormethylsulfonyl-11-(4-β-hydroxyäthyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin vom Smp. 121-123° (aus Aether/Petroläther)

2-Trifluormethylsulfonyl-11-(1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin vom Smp. 183-186° (aus Aether)

2-Trifluormethylsulfonyl-11-(4-β-hydroxypropyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin vom Smp. 132-134° (aus Aether/Petroläther)

2-Trifluormethylthio-11-(4-β-hydroxyäthyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin vom Smp. 121-123° (aus Petroläther)

2316438

2-Trifluormethylsulfonyl-11-(4- β -oleyloxyäthyl-1-piperazinyl)-dibenz [b,f] [1,4]oxazepin (Oel mit Rf-Wert = 0,88 unter Verwendung von Chloroform/Cyclohexan/Diäthylamin [5:4:1] als Fliessmittel und Dragendorff-Reagenz als Nachweis).

1,4-Dimethyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz [b,f] [1,4]oxazepin vom Smp. 143-144° (aus Aether/Petroläther),

3,4-Dimethyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz [b,f] [1,4]oxazepin vom Smp. 167-169° (aus Aceton/Petroläther),

2,8-Dichlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz [b,f] [1,4]oxazepin vom Smp. 130-131° (aus Aceton/Petroläther),

4,8 Dichlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz [b,f] [1,4]oxazepin vom Smp. 134-135° (aus Aceton/Petroläther),

4-Methyl-8-chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz [b,f] [1,4]oxazepin vom Smp. 150-151° (aus Aether/Petroläther),

4-Methyl-7-chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz [b,f] [1,4]oxazepin vom Smp. 167-168° (aus Aceton/Petroläther),

2,4-Dichlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz [b,f] [1,4]oxazepin vom Smp. 135-138° (aus Aceton/Petroläther),

309841/1201

2-Chlor-11-(1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin vom Smp. 178-180° (aus Aceton/Petroläther).

Ausgangsverbindungen für die Herstellung von 10H-Thieno[3,2-c][1]benzazepinen können wie nachfolgend beschrieben erhalten werden:

4,5-Dihydro-10H-thieno[3,2-c][1]benzazepin-4-on

14,8 g 2-(2-Amino-phenyl)-thienon, 23,8 g festes Kaliumhydroxid und 19,6 g Hydrazinhydrat werden in 180 ml Diäthylenglykol während 3 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Verdünnen des Reaktionsgemisches mit Eiswasser extrahiert man mit Aether. Die Aetherphase wird dreimal mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält 2-(2-Aminobenzyl)-thiophen in Form eines hellgelben Oels vom Siedepunkt 128-130°/0,1 Torr.

zu einer Lösung von 9,8 g dieses Produktes in 60 ml Toluol werden bei -3° unter Rühren 46 ml einer 20 %igen Lösung von Phosgen in Toluol zugetropft. Anschliessend lässt man das Reaktionsgemisch unter Einleiten eines Phosgen-Stromes auf Raumtemperatur erwärmen und erhitzt anschliessend noch während einer halben Stunde am Rückfluss zum Sieden. Nach Vertreiben von überschüssigem Phosgen durch einen Stickstoff-Strom wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeengt und der Rückstand destilliert. Man erhält 10,8 g 2-(2-Isocyanato-benzyl)-thiophen vom Siedepunkt 108°/0,05 Torr.

10,5 g 2-(2-Isocyanato-benzyl)-thiophen (Siedepunkt 108°/0,05 Torr.) werden mit 105 g Polyphosphorsäure während 1 Stunde unter Rühren auf 110° erwärmt. Danach stellt man unter innerer und äusserer Eiskühlung mit konzentrierter Ammoniaklösung alkalisch und filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab. Dieser wird mit Wasser gewaschen und nach Trocknung aus Aceton unter Behandlung mit Kohle kristallisiert. Man erhält 4,5-Dihydro-10H-thieno[3,2-c][1]benzazepin-4-on in Form von Körnern vom Smp. 225-236° (zwischen 150 und 200° Umwandlung in helle Nadeln).

8-Chlor- bzw. 7-Chlor-4,5-dihydro-10H-thieno[3,2-c][1]benzazepin-4-on

6 g N-p-Toluolsulfonyl-5-chlor- (bzw. 4-chlor)-anthranilsäure werden mit 10 ml Thionylchlorid während 1 1/2 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Einengen im Vakuum zur Trockne wird der Rückstand aus Methylenchlorid/Petroläther umkristallisiert. Das erhaltene N-p-Toluolsulfonyl-5-chlor-antranilsäurechlorid schmilzt bei 134-136°, das N-p-Toluolsulfonyl-4-chlor-antranilsäurechlorid bei 135-140°.

Zu einem Gemisch von 7 g feingepulvertem N-p-Toluolsulfonyl-5-chlor (bzw. 4-chlor)-anthranilsäurechlorid und 3,4 g Thiophen in 25 ml Schwefelkohlenstoff wird bei Siedetemperatur unter Rückfluss eine Lösung von 6 g Stannichlorid in 10 ml Schwefelkohlenstoff langsam zugetropft. Nach Beendi-

2316438

gung der Zugabe wird noch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft, der Rückstand mit Eiswasser und Salzsäure behandelt und gegen Essigester ausgeschüttelt. Der Essigester-Extrakt wird mit einer 2N Salzsäure, Wasser und einer gesättigten wässerigen Kaliumbicarbonatlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Eindampfrückstand wird zwischen Aether und einer 1N wässerigen Natriumhydroxidlösung verteilt. Die wässrig-alkalische Lösung wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und der gebildete Niederschlag abgesaugt. Der Nutschenrückstand wird mit Wasser gewaschen und aus Essigester/Petroläther umkristallisiert. Das 2-(2-p-Toluolsulfonamido-5-chlor-phenyl)-thienon schmilzt bei 164-167°, das 2-(2-p-Toluolsulfonamido-4-chlor-phenyl)-thienon bei 140-141°.

8,4 g 2-(2-p-Toluolsulfonamido-5-chlor (bzw. 4-chlor-)-phenyl)-thienon werden mit 100 ml konzentrierter Schwefelsäure 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsprodukt auf Eis gegossen und das erhaltene Gemisch unter Kühlung mit konzentrierter wässriger Natriumhydroxidlösung alkalisch gestellt. Hierbei entsteht ein Niederschlag, der in Aether aufgenommen wird. Die Aetherlösung wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei ein Rückstand erhalten wird. Nach Umkristallisation aus Aether/Petroläther in Gegenwart von Kohle und Aluminiumoxid schmilzt das 2-(2-Amino-5-chlor-phenyl)-thienon bei 97-98° und das 2-(2-Amino-4-chlor-phenyl)-thienon bei 66-72°.

309841/1201

2316438

15,5 g 2-(2-Amino-5-chlor (bzw. 4-Chlor-) -phenyl)-thienon, 23,8 g festes Kaliumhydroxid und 19,6 g Hydrazinhydrat werden in 180 ml Diäthylenglykol während 2 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Verdünnen des Reaktionsgemisches mit Eiswasser extrahiert man mit Aether. Die Aetherphase wird dreimal mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält als Öl das 2-(2-Amino-5-chlor-benzyl)-thiophen vom Kp. 150-157°/0,1 Torr. und das 2-(2-Amino-4-chlor-benzyl)-thiophen vom Kp. 137-140°/0,05 Torr.

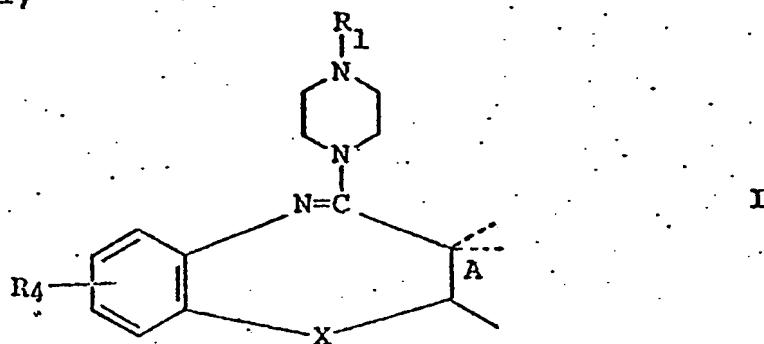
Zu einer Lösung von 11 g 2-(2-Amino-5-chlor (bzw. 4-chlor)-benzyl)-thiophen in 60 ml Toluol werden bei -3° unter Röhren 46 ml einer 20 %igen Lösung von Phosgen in Toluol zugetropft. Anschliessend lässt man das Reaktionsgemisch unter Einleiten eines Phosgen-Stromes auf Raumtemperatur erwärmen und erhitzt anschliessend noch während einer halben Stunde unter Rückfluss zum Sieden. Nach Vertreiben von überschüssigem Phosgen durch einen Stickstoff-Strom wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeengt und der Rückstand destilliert. Man erhält 2-(2-Isocyano-5-chlor-benzyl)-thiophen vom Kp. 137-139°/0,1 Torr. und 2-(2-Isocyanato-4-chlor-benzyl)-thiophen vom Kp. 124-125°/0,05 Torr.

Durch Ringschluss von 2-(2-Isocyanato-5-chlor (bzw. 4-chlor)-benzyl)-thiophen unter Verwendung des im Anschluss an das Beispiel 2 beschriebenen Verfahrens gelangt man zum 8-Chlor-4,5-dihydro-10H-thieno[3,2-c][1]benzazepin-4-on vom Smp. 280-281° (nach Umkristallisation von Dioxan/Aceton) und zum 7-Chlor-4,5-dihydro-10H-thieno[3,2-c][1]benzazepin-4-on vom Smp. 264-266° (nach Umkristallisation aus Aceton).

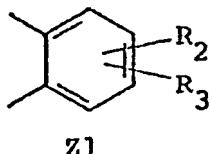
309841/1201

Patentanspruch

Neues Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der
Formel I,



worin R_1 Wasserstoff, Alkoxyalkyl mit zusammen höchstens 6 Kohlenstoffatomen, Alkyl oder Hydroxyalkyl mit jeweils höchstens 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei die Hydroxyalkylgruppe gegebenenfalls zusätzlich noch acyliert sein kann, R_4 für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy oder Alkylthio, worin die Alkylgruppen jeweils 1-4 Kohlenstoffatome besitzen, oder für Halogen oder für Trifluormethyl steht und A die Strukturen



oder



Z2

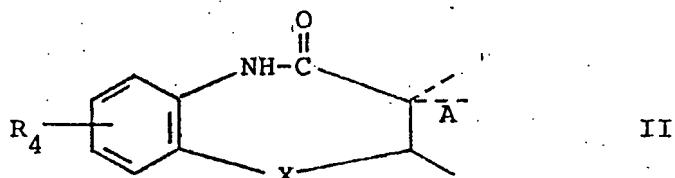
bedeutet, wobei,

a) falls A für Z1 steht, X eine $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NH}-$ oder $-\text{N}-\text{Alkyl}$ -Gruppe bedeutet, wobei Alkyl 1-3 Kohlenstoffatome besitzt, R_2 für Wasserstoff, Alkyl, Dialkyl-

aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, wobei die Alkylgruppen jeweils 1-4 Kohlenstoffatome besitzen, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogen, Nitro, Trifluormethylsulfonyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Acetyl, Cyano oder Trifluormethyl und R₃ für Wasserstoff, Halogen oder Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen stehen, bzw.

b) falls A Z2 bedeutet, X für eine -CH₂- oder eine -S- Gruppe steht,

dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel II,



worin X, A und R₄ obige Bedeutung besitzen, mit einem Metall-amin-komplex, bestehend aus einem Metall der Gruppe IVb des periodischen Systems oder Vanadium und einer Verbindung der Formel III,



worin R₁ obige Bedeutung besitzt, umsetzt

und erhaltene Verbindungen der Formel I worin R₁ für eine acylierte Hydroxylalkylgruppe steht, gegebenenfalls verseift, bzw. erhaltene Verbindungen der Formel I, worin R₁ für eine Hydroxylalkylgruppe steht, gegebenenfalls verestert.